

甲胎蛋白诊断原发性肝癌准确性的系统评价

徐建业¹ 林 丁¹ 李伟道¹ 吴立翔¹ 刘 预¹ 易 玲¹ 黄学梅¹ 冉崇新²

1. 重庆肿瘤研究所临床检验中心 (重庆 400030); 2. 重庆肿瘤研究所肝胆科 (重庆 400030)

摘要 目的 对血清甲胎蛋白(AFP)诊断原发性肝癌进行系统评价。**方法** 通过计算机检索及手工查阅获得研究甲胎蛋白诊断原发性肝癌的中文文献,按纳入与排除标准筛选文献并提取纳入研究中有关准确度的数据,采用 MetaDisc 1.4 软件检验研究间的异质性,按 AFP 临界值 20 或 25 $\mu\text{g/L}$ 、200 $\mu\text{g/L}$ 及 400 $\mu\text{g/L}$ 分组,对诊断准确度指标进行 Meta 分析并绘制综合受试者工作特征曲线。**结果** 从 1 062 篇文献中筛选出 20 篇符合纳入标准的研究,病例组 6 969 例为经病理确诊的原发性肝癌,对照组 3 446 例为经临床确诊的非肝癌患者。按 AFP 临界值 20 或 25 $\mu\text{g/L}$ 、200 $\mu\text{g/L}$ 及 400 $\mu\text{g/L}$ 分组,异质性检验提示无阈值效应,但存在其他原因导致的异质性,按随机效应模型做 Meta 分析。结果显示:与其他两组相比,AFP 400 $\mu\text{g/L}$ 组特异度最高 [0.977, 95%CI (0.967, 0.985)],但敏感度最低 [0.422, 95%CI (0.403, 0.441)]; AFP 400 $\mu\text{g/L}$ 组阳性似然比值及诊断优势比值(17.691 和 32.820) 低于 200 $\mu\text{g/L}$ 组(19.669, 53.599), SROC 曲线下面积(0.657 5) 及 Q^* 指数值(0.633 8) 也明显低于 200 $\mu\text{g/L}$ 组(0.832 3 和 0.782 2)。**结论** AFP 400 $\mu\text{g/L}$ 作为原发性肝癌诊断标准值得商榷,我们初步认为原发性肝癌 AFP 诊断值 200 $\mu\text{g/L}$ 优于 400 $\mu\text{g/L}$ 。

关键词 甲胎蛋白; 原发性肝癌; 循证诊断; Meta 分析

A Systematic Review of the Accuracy of Diagnostic Test of AFP for Chinese Primary Liver Cancer

XU Jian-ye¹, LIN Ding¹, LI Wei-dao¹, WU Li-xiang¹, LIU Yu¹, YI Ling¹, HUANG Xue-mei¹, RAN Chong-xin²

1. Clinical Investigation Center, Chongqing Cancer Institute, Chongqing 400030, China;

2. Hepatocholic Department, Chongqing Cancer Institute, Chongqing 400030, China

Abstract Objective To systematically evaluate AFP as the diagnostic standard for Chinese primary liver cancer (PLC). **Methods** A comprehensive electronic search and additional manual tracking were performed to retrieve relevant studies on AFP in diagnosis of Chinese PLC. All studies were divided into three groups according to the cutoff value of AFP: 20 or 25 $\mu\text{g/L}$, 200 $\mu\text{g/L}$, 400 $\mu\text{g/L}$ (Groups 1, 2, and 3, respectively). The data about the accuracy of the included studies were extracted for further heterogeneity studies; statistical pooling and SROC (summary receiver operating characteristics) were analyzed using MetaDisc 1.4 software. **Results** Twenty studies which were selected from 1,062 references met the inclusion criteria. Heterogeneity (except for threshold effect) was found within the three groups. A Meta-analysis was performed using the random effect model. Compared with the other two groups, the specificity of Group 3 (AFP 400 $\mu\text{g/L}$) was the highest (0.977, 95%CI 0.967 to 0.985) and sensitivity was the lowest (0.422, 95%CI 0.403 to 0.441). The values of LR+ and dOR were lower than those of Group 2 (AFP 200 $\mu\text{g/L}$) (17.691: 19.669; 32.820: 53.599, respectively). Area under curve (AUC) of SROC and Q^* index of Group 3 were also lower than those of Group 2 (0.6575: 0.832 3; 0.633 8: 0.782 2, respectively). **Conclusion** Four-hundred $\mu\text{g/L}$ of AFP as the diagnostic standard for PLC is not good enough, and we suggest that 200 $\mu\text{g/L}$ may be better than 400 $\mu\text{g/L}$ for PLC diagnosis.

Key words AFP; Primary liver cancer; Evidence-based diagnosis; Meta-analysis

我国原发性肝癌(下称肝癌)病死率高居恶性肿瘤第二位,据报道全世界去年死于肝癌约 60 万人,其中一半发生在我国。肝癌患者的诊断,大多依据临床诊断标准,血清甲胎蛋白(AFP)是重要的实

实验室诊断依据之一。因此确定 AFP 诊断标准对原发性肝癌的诊断有重要意义,偏高或偏低,必然带来漏诊或误诊。我国于 2001 年制定的“原发性肝癌临床诊断与分期标准”^[1],AFP 标准值定为 400 $\mu\text{g/L}$,为专家讨论意见(本文作者之一曾参与了讨论,发表了意见^[2]),当时尚无循证研究证据。为此,我们收集国内已发表的相关诊断试验讨论血清 AFP 早期

基金项目:重庆市卫生局医学科研项目(编号:06-2-114)

作者简介:徐建业, Email: jianye_xu@163.com

诊断原发性肝癌的准确性,以供今后修订肝癌诊断标准时参考。

1 资料与方法

1.1 文献检索

以肝癌、甲胎蛋白为检索词检索相关文献数据库,获得文摘格式的检索结果,通过阅读摘要作初步筛选,再作全文检索。具体做法是:计算机检索中国生物医学文献数据库(CBMdisc, 1978 ~ 2006)、中国生物医学期刊数据库(CMCC, 1989 ~ 2006)、维普中文科技期刊数据库(VIP, 1989 ~ 2006),将获得的题录及摘要合并,在VIP中获得全文,建立AFP文献数据库。按制定的纳入与排除标准,通过4人初审2人终审,将文献分为有用、待定及无用3类。在万方及清华同方中国期刊数据库作补充检索,并手工检索与消化疾病有关的中文期刊21种,最后终审决定纳入文献。检索年限1989 ~ 2006年。

1.2 文献筛选标准

1.2.1 纳入标准 ①研究类型:我国公开发表的关于原发性肝癌AFP检测的诊断试验研究;②研究对象:以病理诊断(金标准)确诊的原发性肝癌患者为病例组,临床确诊的非肝癌患者为对照组;③待评价指标:AFP;④能从文献获得完整的诊断四格表数据;⑤有确定的AFP测定值;⑥中文文献。

1.2.2 排除标准 ①病例组缺少或部分缺少金标准;②缺少非肝癌患者作对照组;③非原始文献;④动物实验等基础研究。

1.3 质量评价

采用Cochrane协作网推荐的11条标准,该标准是借荐QUADAS标准(quality assessment of diagnostic accuracy studies),但已经Cochrane诊断试验Meta分析方法学组仔细考虑,排除与研究质量无关的条目并经预试后推出。该量表为评价诊断性试验文献质量的工具,应用此标准11个条目评价文献质量。每一个条目包括“是”、“否”及“不清楚”三部分,“是”为满足此条标准,“否”为不满足或未提及,“不清楚”为部分满足或无法从文献中得到足够信息。它从三个方面,包括变异(条目1)、偏倚(条目2~9、11)、报告质量(条目10)对文献进行评价,找出各种偏倚和变异原因。

1.4 数据提取和统计处理

提取纳入研究的诊断四格表数据及临界值,将其录入Meta Disc 1.4软件,进行统计学处理。

异质性检验,由阈值效应引起的异质性用Spearman相关分析检查;对敏感度、特异度异质

性采用卡方检验;阳性似然比(+LR)和阴性似然比(-LR)采用Cochrane-Q检验进行检查。如存在异质性,则采用随机效应模型对准确性指标进行汇总处理,反之则采用固定效应模型。检验水准为 $\alpha=0.05$ 。汇总处理,Meta分析获取上述准确性指标的汇总值及其95%CI。

1.5 诊断效能评价指标

诊断效能评价指标包括:敏感度、特异度、+LR、-LR、诊断优势比(diagnostic odds ratio, dOR)及综合受试者工作特征(SROC)曲线下面积(AUC)和 Q^* 指数。

2 结果

2.1 纳入研究的基本特征及质量

2.1.1 文献筛选和资料提取 将题目、摘要、全文按纳入、排除标准进行筛选。从CMCC中检出1333篇文献,从CBMdisc中检出1082篇,从VIP中检出840篇。合并重复文献,建立AFP文献库共1062篇。初筛剔除无用729篇,终审待定253篇及有用70篇,补充文献库筛选及期刊手选,其中2007年有1篇文献^[3]符合纳入标准,最终纳入20篇文献^[4-22]。原发性肝癌组共6969例,对照组共3446例。在对纳入文献提取四格表数据时,同一篇文献如有不同界值都进行资料提取。文献筛选流程见图1,各研究基本特征见表1。

2.1.2 纳入文献质量评价 文献质量评价由两位作者完成,有争议时协商解决。在11个条目中,删除条目7和9,理由是:血清AFP检测为自动化仪器检测,无主观性,不存在盲法及结果判读时应用临床资料的情况^[23]。20篇文献的质量评价结果见表1。

2.1.3 文献变异来源 在有关变异条目(条目1)的

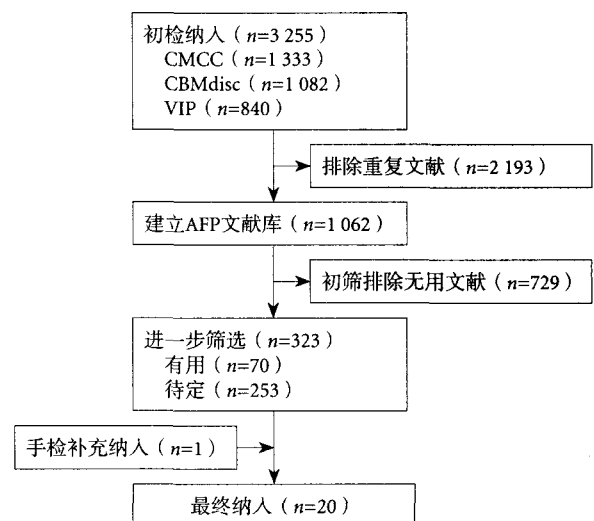


图1 文献筛选流程

表 1 纳入研究的基本特征

作者	发表时间 (年)	临界值 (μg/L)	真阳性 (例)	假阳性 (例)	假阴性 (例)	真阴性 (例)
左强 ^[4]	2004	20	51	15	27	92
钟伟明 ^[5]	2004	20	175	40	48	358
秦耘 ^[6]	2003	20	67	36	9	302
张建准 ^[7]	2002	20	1 650	46	712	470
		200	1 226	12	1 136	504
曾祝伦 ^[8]	2002	20	42	24	14	79
唐佩芬 ^[9]	1998	20	22	8	8	22
		400	13	4	17	26
莫逸 ^[10]	1997	20	64	3	10	27
马曾辰 ^[11]	1993	20	657	5	177	177
		200	581	2	253	180
庞家宝 ^[12]	2006	25	29	60	12	537
		200	27	23	14	574
		400	23	18	18	579
张国庆 ^[13]	2005	25	32	17	17	33
吴家明 ^[14]	2005	25	48	15	1	72
戴跃仙 ^[15]	2004	25	27	3	6	27
吴彩兰 ^[16]	2004	25	62	4	18	185
王爱华 ^[17]	2002	25	307	94	98	129
		400	97	4	308	219
包乐群 ^[18]	2002	20	258	9	99	77
金立钢 ^[19]	1998	25	22	6	4	34
易斌 ^[20]	2002	200	20	2	8	17
王鹏 ^[3]	2007	400	942	0	1 154	276
宫奇林 ^[21]	2000	400	32	1	18	59
黄明元 ^[22]	1996	21	15	6	7	79

表 2 纳入研究的质量评价 (%)

条目	是	否	不清楚
1 疾病谱是否能够代表临床上实际接受该检查的患者群? (疾病谱组成)	25.0	-	75.0
2 参考标准是否能将目标疾病准确分为有病、无病状态? (参考标准)	100.0	-	0.0
3 参考标准和待评价试验的检测间隔时间是否很短, 确信在这个间隔时间内目标疾病的病情不会改变? (疾病进展偏倚)	80.0	10.0	10.0
4 是否所有纳入人群或随机选择的人群都通过了参考标准的证实? (部分证实偏倚)	35.0	-	65.0
5 无论待评价试验的结果如何, 纳入人群是否都接受了相同参考标准的检查? (不同证实偏倚)	35.0	-	65.0
6 待评价试验是否独立于参考标准 (例如待评价试验不是参考标准的组成部分)? (合并偏倚)	85.0	15.0	-
7 是否是在不知道参考标准的结果下进行待评价试验结果判读? (诊断性试验判读偏倚)	-	-	-
8 是否是在不知道待评价试验的结果下进行参考标准结果的判读? (参考标准判读偏倚)	15.0	-	85.0
9 在判读待评价试验的结果时所能获取的临床资料是否与将来临床应用中所能获取的资料相同? (临床判读偏倚)	-	-	-
10 是否报告了无法解释的或中间试验的结果? (无法解释的试验结果)	10.0	80.0	10.0
11 是否对退出病例做出了解释? (退出)	5.0	80.0	15.0

评价中, 条目 1 “不清楚” 符合率为 75%, 表明对疾病谱的描述不清楚。

2.1.4 文献偏倚的来源 有关偏倚的 6 个条目(条目 3 ~ 6、8、11)中, 条目 2 “是” 的符合率为 100%, 表明所有病例都通过了参考标准, 条目 3 和 6 “是”

的符合率分别为 80% 和 85%, 表明疾病进展偏倚及合并偏倚发生的可能性较小; 而条目 4、5 和 8 “不清楚” 的符合率分别为 65%、65% 和 85%, 11 “否” 及 “不清楚” 的符合率分别为 80% 和 15%, 表明部分证实偏倚、不同证实偏倚、参考标准判读偏倚及退

出偏倚发生的可能性较大。

2.1.5 报告质量 在报告质量的一个条目(10)中,“否”及“不清楚”的符合率分别为80%、10%,仅有两篇文献报告了无法解释的试验结果。

所有纳入研究的原发性肝癌都有病理诊断。AFP检测方法不尽相同,主要分为二类:放射免疫分析法(RIA)及电化学发光法(ECLIA)。RIA与ECLIA相关性>98%^[24],因此这二种方法对结果检测的差异影响不大。测定结果设定的临界值主要分为四类:20 μg/L、25 μg/L、200 μg/L及400 μg/L。

2.2 Meta分析

2.2.1 异质性检验 Spearman 相关分析、卡方检

表3 Spearman相关分析结果

		临界值 (μg/L)				
		20	25	20或25	200	400
Spearman相关系数	rs	-0.233	-0.214	-0.080	0.400	-0.300
	P	0.546	0.645	0.757	0.600	0.624

表4 卡方检验及Cochrane-Q检验结果

		临界值 (μg/L)		
		20或25	200	400
敏感度				
	χ^2	80.60	85.19	78.39
	P	0.000	0.000	0.000
特异度				
	χ^2	219.07	7.48	22.30
	P	0.000	0.058	0.000
+LR				
	Cochrane-Q	271.04	8.42	25.46
	P	0.000	0.038	0.000
-LR				
	Cochrane-Q	81.29	75.22	102.59
	P	0.000	0.000	0.000
dOR				
	Cochrane-Q	150.31	5.40	18.80
	P	0.000	0.145	0.001

验、Cochrane-Q 检验结果见表3及表4。

不同临界值组各研究间敏感度、特异度、+LR、-LR及dOR均存在异质性(仅200 μg/L组特异度及dOR $P>0.05$)。

2.2.2 合并效应量的Meta分析 由于不同临界值组各研究间敏感度、特异度、+LR、-LR及dOR均存在异质性,主要可能与对照组纳入人群的选择不统一有关。既有非原发性肝癌的肝占位病变(包括肝血管瘤、肝结核等),也有其它恶性肿瘤、良性肝病(肝炎、肝硬化)等,少数为混合性病例。不同病种对AFP检测的敏感性、特异性必然带来影响。另一方面检测方法不一样,仪器、试剂、标准不同都与异质性产生有关。因此合并效应量的Meta分析采用随机效应模型。结果见表5。

从表5可见,AFP临界值400 μg/L组虽然特异度相当高,为97.7%,但敏感度仅42.2%;200 μg/L组特异度为97.0%,与400 μg/L组比较仅低0.7%,而敏感度则提高至56.8%;200 μg/L临界值组+LR及dOR值都最高,分别为19.669及53.599;正常值20或25 μg/L组敏感度最高73.6%,但特异度、+LR、dOR较其他两组都低。

2.2.3 SROC分析 不同临界值组SROC曲线下面积(AUC)及 Q^* 指数结果见表6及图2。

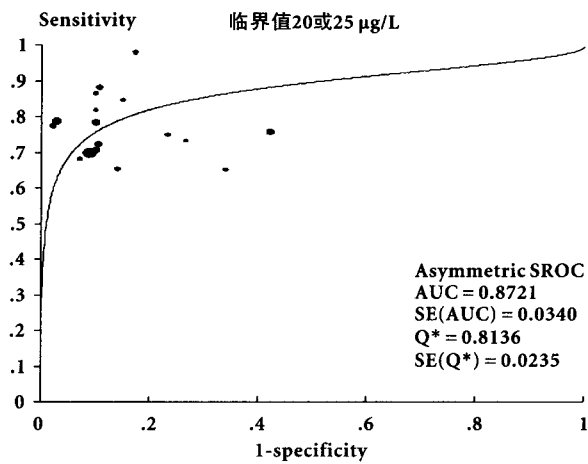
从表6可见,AFP临界值20或25 μg/L组,SROC曲线下面积(AUC)最大,为0.8831, Q^* 也最大0.8136;而200 μg/L组的AUC及 Q^* 分别为0.8323及0.7822,与20或25 μg/L组接近,但明显高于400 μg/L组0.6575及0.6338。

表6 SROC分析结果

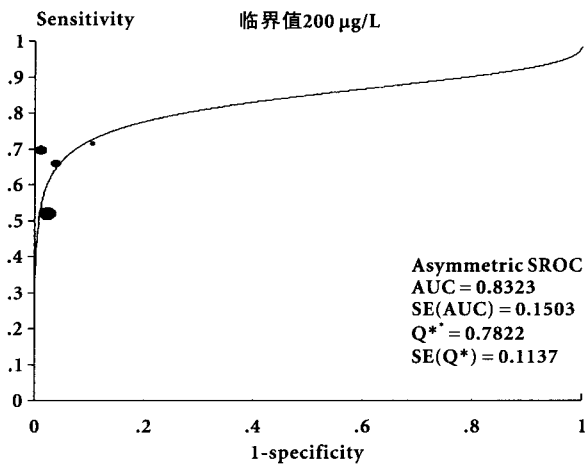
	临界值 (μg/L)		
	20或25	200	400
AUC	0.8721	0.8323	0.6575
SE(AUC)	0.0340	0.1503	0.2701
Q^*	0.8136	0.7822	0.6338
SE(Q^*)	0.0235	0.1137	0.2141

表5 合并效应量Meta分析结果(95%CI)

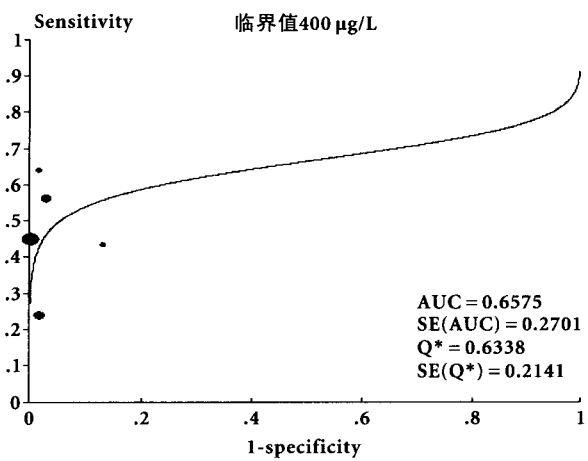
	临界值 (μg/L)		
	20或25	200	400
敏感度	0.736 (0.723, 0.748)	0.568 (0.551, 0.585)	0.422 (0.403, 0.441)
特异度	0.874 (0.861, 0.885)	0.970 (0.960, 0.979)	0.977 (0.967, 0.985)
+LR	6.263 (4.113, 9.538)	19.669 (10.132, 38.183)	17.691 (4.919, 63.628)
-LR	0.285 (0.242, 0.335)	0.369 (0.257, 0.531)	0.561 (0.443, 0.711)
dOR	25.027 (14.556, 43.029)	53.599 (28.002, 102.60)	32.820 (8.976, 120.00)



①



②



③

图2 AFP诊断原发性肝癌的SROC曲线

L 作为原发性肝癌诊断标准,敏感性不到 50%^[3]。本研究全面收集甲胎蛋白诊断原发性肝癌的相关中文文献,严格采用系统评价和 Meta 分析方法,汇总多个研究结果,进行效应合并,增大了样本含量,提高了检验效能,对甲胎蛋白诊断原发性肝癌总体效应进行评价。为原发性肝癌甲胎蛋白诊断标准提供高质量研究证据,期望能对今后修订标准提供参考意见。

我们初检出甲胎蛋白诊断原发性肝癌的文献虽然很多,但质量不高,重要原因在于缺乏金标准,即没有病理检查报告,不符合纳入标准,导致大量文献被排除。另外,对照组中良性肝病包括肝硬化、肝炎等,虽无病理诊断,但根据临床标准能够确诊。然而对文献偏倚存在影响,是文献部分证实偏倚和不同证实偏倚的主要来源。对参考标准判读偏倚,“不清楚”为 85%,表明在判读结果时发生偏倚的可能性较大。而对疾病谱组成描述不清楚则是文献变异产生的主要原因。此外纳入文献中仅有两篇报告了无法解释的试验结果。而对照组不均质性,包括肝非原发性肝癌的占位病变(如肝血管瘤、肝结核等),其它类型的恶性肿瘤,肝良性病变(肝硬化、肝炎)等,也是各项统计指标异质性产生的重要原因。

我们从一千余篇文献中虽然只筛选出符合纳入标准的 20 篇文献,但包括了经病理确诊的原发性肝癌 6 969 例,病理及临床确诊的非原发性肝癌患者 3 446 例。病例总数超过万例,仍有很强的代表性。

按临界值设定不同而产生的阈值效应是诊断试验异质性最基本来源之一。我们按不同临界值分组,作 Spearman 相关分析, *P* 值均大于 0.5,提示不存在阈值效应。而不同临界值 AFP 诊断原发性肝癌效能的比较,正是我们研究的目的。

从我们的结果看,血清甲胎蛋白 20 或 25 µg/L 组,虽然敏感度(73.6%)高于其它两组,但特异度(87.4%)、+LR(6.263)、dOR(25.027)明显低于其他两组,若以正常值界限作为原发性肝癌诊断标准,假阳性相对较高,可带来误诊,但我们考虑可以作为原发性肝癌筛查指标。400 µg/L 组与 200 µg/L 组比较,二者特异度基本相同(97.7%和 97.0%),而敏感度明显低于 200 µg/L 组(42.2%和 56.6%)。由于敏感度及特异度均受临界值影响,而 +LR 和 dOR 则综合考虑了敏感度和特异度,因此更能反映诊断效能。400 µg/L 组 +LR 和 dOR 分别为 17.691 及 32.820,也明显低于后者 19.669 及 53.599。此外 SROC 曲线下面积及 *Q** 指数 400 µg/L 组 0.657 5 及 0.633 8,同样明显低于 200 µg/L 组 0.832 3 及 0.782 2。

3 讨论

甲胎蛋白是一种常用的肿瘤标志物,对原发性肝癌的诊断有重要意义。现有的原发性肝癌血清甲胎蛋白诊断标准于 2001 年制订,未经过循证评价,值得进一步探索。此外,临床实践也反映出此标准存在局限性。有报道表明,以血清甲胎蛋白 400 µg/L

因此诊断原发性肝癌以 400 $\mu\text{g/L}$ 为标准值得商榷。我们初步认为 AFP 诊断原发性肝癌以 200 $\mu\text{g/L}$ 为标准值优于 400 $\mu\text{g/L}$, 供今后修订标准时参考。

* * * *

致谢: 本文承中国循证医学中心李静副教授审阅并提出宝贵修改意见, 在此表示衷心感谢。

参 考 文 献

- 1 中国抗癌协会肝癌专业委员会. 原发性肝癌的临床诊断与分期标准. 中华肝脏病杂志, 2001, 9: 324.
- 2 李伟道. 关于原发性肝癌的诊断和分期标准的修订意见. 中华普通外科杂志, 2000, 15: 239.
- 3 王鹏, 刘鲁明, 孟志强, 等. 2528例原发性肝癌细针穿刺细胞学检查及其并发症. 中华肝脏病杂志, 2007, 15: 758-762.
- 4 左强, 张军一, 李爱民, 等. 组织多肽特异性抗原对原发性肝癌诊断作用的评价. 广东医学, 2004, 25: 148-105.
- 5 钟伟明. 血清AFP与AFU联合检测诊断原发性肝癌的价值检讨. 右边民族医学院学报, 2004, 26(1): 46-47.
- 6 秦耘, 刘术军, 付兴宇, 等. 化学发光法测定甲胎蛋白的临床应用. 河南科学, 2003, 21: 367-369.
- 7 张建淮, 马曾辰, 王建营. 甲胎蛋白低浓度阳性肝细胞癌424例的诊断分析. 中华普通外科杂志, 2002, 17: 549-550.
- 8 曾祝伦, 曾维群, 譙雅嘉. 肿瘤特异性生长因子和甲胎蛋白联合检测原发性肝癌的早期诊断价值. 重庆医学, 2002, 31: 496-497.
- 9 唐佩芬, 王百龄. 甲胎蛋白补体C3对肝硬化并肝癌诊断价值的对比研究. 河北中西医结合杂志, 1998, 7: 1350-1351.
- 10 莫逸, 刘超, 何长青. 原发性肝癌患者的三种标记物联合检测的临床意义. 现代肿瘤医学, 1997, 5: 26-28.
- 11 马曾辰, 杨秉辉, 汤钊猷, 等. 甲胎蛋白阳性肝细胞癌诊断标准的探讨. 中华消化杂志, 1993, 13: 286-288.
- 12 庞家宝. 甲胎蛋白诊断原发性肝癌的局限性. 中国误诊学杂志, 2006, 6: 875-876.
- 13 张国庆, 王斌, 刘振疆, 等. AFP、AFP-L3和AFU联合检测在原发性肝癌诊断中的应用. 新疆医科大学学报, 2005, 28: 150-152.
- 14 吴家明, 芮志莲. 血清AFP、CEA、CA199、SF联检对原发性肝癌的诊断价值. 放射免疫学杂志, 2005, 18: 142-144.
- 15 戴跃仙. 原发性肝癌患者血清AFP与SF、CA1997水平相关变化的观察. 海南医学院学报, 2004, 10: 26-28.
- 16 吴彩兰, 赵迁勋, 李彩霞. 5种肿瘤标志物检测的诊断意义. 现代医学, 2004, 32: 48-49.
- 17 王爱华, 王华梁, 方芳, 等. AFP和AFP异质体对405例原发性肝癌的诊断价值探讨. 上海医学检验杂志, 2002, 17: 87-89.
- 18 包乐群, 彭义梅, 陈新华, 等. 肿瘤相关物质与甲胎蛋白联合检测在原发性肝癌诊断中的应用. 肿瘤防治研究, 2002, 29: 114-115.
- 19 金立钢, 陈台硕. 血清AFP与GPOA联合检测诊断原发性肝癌的价值探讨. 上海医学检验杂志, 1998, 13: 27-28.
- 20 易斌, 李艳明, 张善民. 联合检测血清铁蛋白和甲胎蛋白对原发性肝癌的诊断价值. 中国现代医学杂志, 2002, 12: 60-61.
- 21 宫奇林, 林梅青, 石晓红, 等. 多项指标联合检测诊断原发性肝癌的研究. 肿瘤防治研究, 2000, 7: 34-36.
- 22 黄明元, 朱澜. 多种肿瘤标志物联合检测的诊断意义. 铁道医学, 1996, 24: 90-91.
- 23 张雅, 刘关键, 吴泰相. 血清透明质酸对慢性病毒性肝炎肝纤维化诊断价值的系统评价. 中国循证医学杂志, 2007, 7: 112-118.
- 24 黄萍, 吴泰相. 国内电化学发光法检测甲胎蛋白诊断肝癌的准确性和文献质量评价. 中国循证医学杂志, 2006, 6: 459-463.

收稿日期: 2008-12-26

本文编辑: 杜亮